ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1949 N° 56

Un nouvel Antihistaminique de Synthèse : LE PHENERGAN

Son Utilisation dans le Traitement de l'Eczéma des Carnivores Domestiques

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Novembre 1949

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

MICHEL AUTECHAUD

né le 15 Septembre 1921, à Paris

JURY
- Président : M. BRUSTIER, Professeur à la Faculté de Médecine.
- Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.
- Assesseurs : M. BRIZARD, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

TOULOUSE

IMPRIMERIE NAN-MESTRES

21, Rue d'Embarthe, 21

1949

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1949 N° 56

Un nouvel Antihistaminique de Synthèse : LE PHENERGAN

Son Utilisation dans le Traitement de l'Eczéma des Carnivores Domestiques

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Novembre 1949

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

MICHEL AUTECHAUD

né le 15 Septembre 1921, à Paris

JURY
- Président : M. BRUSTIER, Professeur à la Faculté de Médecine.
- Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.
- Assesseurs : M. BRIZARD, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

TOULOUSE

IMPRIMERIE NAN-MESTRES

21, Rue d'Embarthe, 21

—

1949

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

Directeurs honoraires	MM. CUILLÉ. MARTIN.
Professeur honoraire	LECLAINCHE.
Directeur	PONS.

PROFESSEURS

Chimie et Pharmacie	GODFRAIN.
Anatomie	FLORENTIN.
Physiologie	BRUNAUD.
Anatomie Pathologique. — Inspection des viandes	LOMBARD.
Parasitologie	BRIZARD.
Médecine	DARRASPEN
Chirurgie	LASSERRE.
Pathologie du Bétail	BERTHELON.
Maladies Microbiennes	SAURAT.
Zootechnie	PONS.

AGRÉGÉS

Anatomie	BENOIT.
Médecine	FLORIO.
Chirurgie	PUGET.
Zootechnie	LADRAT.

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie du Bétail	TOURNUT.
Maladies Microbiennes	LAUTIÉ.

COURS COMPLÉMENTAIRE

Pisciculture et maladies des Poissons	SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté, en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

A MES PARENTS

A MES FRERES

A MES AMIS

A Elise COSSERON

Pour tant de tendresse...

A Roger COSSERON

Mécène généreux et clairvoyant...

A Roland COSSERON

Je leur dois d'être vétérinaire. Que leur grande affection trouve ici le faible écho de ma très sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur BRUSTIER
de la Faculté de Médecine de Toulouse
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur BRIZARD
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

A Monsieur le Professeur DARRASPEN
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Chevalier de la Légion d'honneur

A MES MAITRES
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

INTRODUCTION

C'est en fréquentant la clinique de Parasitologie de l'Ecole nationale vétérinaire de Toulouse, au cours de nos années d'études, que nous avons été frappé par le nombre et l'importance des cas d'eczéma chez nos carnivores domestiques, tant chez le chien que chez le chat.

Nombreux sont ceux qui présentent les symptômes de dermatoses non parasitaires mais dont on ne peut, le plus souvent, préciser l'étiologie. Ce qualificatif d'eczéma est alors appliqué et un traitement symptomatique institué, dont il est juste de dire que les effets ne sont que temporaires dans de nombreux cas. Le clinicien doit lutter constamment avec le mal, veiller aux rechutes, soigner les moindres plaies, surveiller l'alimentation, contrôler l'état du foie, du rein, pendant des semaines ou des mois, et bien souvent sans résultat ; en outre, l'esthétique des animaux pâtit grandement. Des dépilations, des lésions suintantes ou purulentes sont, chez l'animal de luxe, une véritable catastrophe ; de sorte que l'on peut dire de l'eczéma qu'il est l'opprobre de la dermatologie.

Cependant, l'importance des travaux consacrés à l'eczéma et à son traitement est considérable, et des progrès ont été réalisés.

Ainsi, la faveur de la conception allergique de l'eczéma et l'apparition dans la pharmacopée française au cours de ces dernières années, de médicaments anti-

allergiques spécifiques, les anti-histaminiques de synthèse, ont aiguillé les essais thérapeutiques dans un sens bien déterminé. A l'Ecole de Toulouse, en particulier, Popoff utilisa l'Antergan, Biard le Néo-Antergan.

C'est sur les conseils de M. le professeur Brizard *à qui nous voulons rendre ici un bref hommage pour la précision et la clarté de son enseignement et pour la bienveillance et l'indulgence qu'il a eu envers nous dans l'élaboration de ce travail, que nous avons entrepris d'expérimenter le dernier-né de ces médicaments, le Phénergan.*

Nous ne prétendons nullement faire de ce travail une étude détaillée de l'eczéma. Notre seul but est de présenter en quelques pages, le résultat de nos recherches sur l'intervention de l'histamine dans l'eczéma des carnivores domestiques et sur le traitement anti-histaminique de cette affection.

Qu'il nous soit permis aussi d'exprimer ici nos plus vifs remerciements à M. l'agrégé Florio, pour les encouragements et les conseils qu'ils nous a prodigués et pour les documents et travaux personnels qu'il a bien voulu mettre à notre disposition.

Nous dirons donc, tout d'abord un mot rapide de l'eczéma des carnivores domestiques en insistant tout particulièrement, à propos de son étiologie et de sa pathogénie, sur la théorie histaminique ; puis, nous exposerons les propriétés thérapeutiques du Phénergan ; enfin, après avoir résumé nos observations, nous essayerons d'en dégager une conclusion.

I. — ECZEMA ET HISTAMINE

A. — Definition.

Il est impossible de donner tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire, une définition complète et précise de l'eczéma.

D'après Darier, chez l'homme, l'éruption appelée eczéma n'est pas caractérisée par un élément éruptif unique, mais par toute une série de lésions élémentaires qui se succèdent, se combinent, ou coexistent en des points voisins. Ces lésions résultent d'un processus morbide inflammatoire, portant sur l'épiderme et le derme, d'une épidermodermite, comprenant plusieurs stades, lesquels, en fait, sont équivalents.

Cliniquement, ces stades se traduisent par les aspects suivants : érythème, vésiculation, suintement, incrustation, lichénisation, desquamation.

Histologiquement, les lésions consistent, dans l'épiderme : en spongiose, acanthose et parakératose ; dans le derme : en congestion, œdème et infiltrats cellulaires modérément abondants.

Cette définition doit être complétée par l'énoncé de trois caractères tirés de l'éruption : sa disposition habituelle des taches, plaques ou nappes à contours irréguliers, émiettés, géographiquement ou en archipel ; son évolution par poussées, avec tendance à l'extension

périphérique et souvent à la chronicité avec recrudescences ; son caractère plus ou moins prurigineux.

En médecine vétérinaire, la définition n'est pas mieux établie car, calquée sur la précédente, il ne semble pas à priori qu'elle doive correspondre exactement et forcément aux symptômes et aux lésions de l'eczéma chez les animaux. Tout ce que l'on peut en dire, d'un point de vue très général, c'est que c'est une affection essentiellement chronique dans son évolution, exceptionnellement aiguë, procédant par poussées plus ou moins rapprochées, d'une durée plus ou moins longue. Elle se traduit par des lésions cutanées très entamées des polymorphes, généralement prurigineuses ou douloureuses et paraît liée à des causes très diverses (Brizard).

De plus en plus, on estime actuellement, tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire (Von Pirket, Darier, Wolf, Martin, Darraspen, Brizard et Florio, etc.) que l'eczéma est une diathèse, un phénomène d'allergie, ce qui justifie, ainsi que nous l'avons dit dans notre introduction, l'utilisation des antihistaminiques, dont nous avons fait l'objet de ce travail.

B. — Importance

D'après les statistiques établies par M^me^ Ukrainczyk-Laborie et MM. R. Laborie et Stratigeas, l'eczéma a été la maladie la plus fréquente chez le chien, au moins dans la région toulousaine, au cours de l'année 1940-1941. La race canine a été atteinte dans la proportion de 7,5 % sur un nombre de 1.816 animaux examinés. Les cas d'eczéma aigu sont aussi fréquents (57 cas) que les cas d'eczéma chronique (56 cas). Les deux

sexes sont représentés presque dans la même proportion. Parmi les 25 races observées, ce sont surtout les fox (25,4 pour cent), les chiens de race commune (18 pour cent), et les bergers (14,2 pour cent) qui étaient atteints le plus fréquemment.

Quant à l'âge, c'est surtout entre 1 et 5 ans que cette maladie se manifeste (70,8 pour cent), c'est-à-dire à l'âge moyen du chien, comme c'est aussi le cas chez l'homme (entre 20 et 50 ans).

Dans les hôpitaux canins de Berlin, d'après Friedberger et Frohner (Spezielle Pathologie und Thérapie der Haustiere, 1904) 8 pour cent des 70.000 chiens examinés pendant les années 1886 à 1894, étaient atteints d'eczéma, maladie la plus courante de l'espèce canine.

A l'Ecole Vétérinaire de Toulouse, de 1946 à 1948, sur 15.500 chiens et chats présentés dans les diverses cliniques, 4 pour cent étaient atteints d'eczéma.

C. — Brève étude clinique générale et classification

On distingue, en général, une forme aiguë, une forme suraiguë et une forme chronique.

Dans la forme aiguë, on peut ranger *l'eczéma érythèmateux* qui ne se voit nettement que sur les peaux dépigmentées. Le tégument devient plus ou moins rouge et les poils s'éclaircissent. Mais la peau n'est jamais chaude, ni infiltrée.

L'eczéma rubrum n'est que l'exagération du précédent. Le tégument est rouge, chaud, douloureux, tuméfié, légèrement suintant. Un prurit violent force

l'animal à se gratter, d'où l'apparition des croûtes, d'excoriations.

Dans *l'eczéma suintant,* l'exsudation est plus importante. L'épiderme a disparu et l'on ne voit plus que des plaques humides, ponctuées à la pression, d'un fin piqueté hémorragique et d'où s'écoule une sérosité citrine, jaune clair.

Mais c'est dans *l'eczéma suraigu sécrétant* que les phénomènes atteignent leur maximum d'intensité et de rapidité. Il apparaît brutalement, en quelques heures. Le tégument violemment enflammé, est chaud, rouge, très douloureux. Très vite, une sérosité abondante, poisseuse, apparaît qui agglutine les poils et donne naissance en se desséchant à des croûtes épaisses jaune miel, « mélicériques » (eczéma impétiginé), par suite souvent d'infection surajoutée, en particulier dans la maladie du jeune âge du chien.

Toutes ces formes sont considérées généralement, comme aiguës, non récidivantes. D'autres, au contraire, ont une allure beaucoup plus lente et sont cataloguées comme chroniques.

L'eczéma croûteux est caractérisé par une production abondante de croûtes jaune plus ou moins clair, mais le pelage reste normal. On le remarque surtout au niveau du dos et des lombes.

L'eczéma sec, siégeant habituellement aussi sur la dande dorso-lombaire est l'apanage des chiens âgés. Il n'y a ni croûte, ni suintement. Seule, la peau est épaissie et, à son niveau, le poil est éclairci.

L'eczéma squameux est caractérisé par l'abondance de la desquamation en certains endroits.

L'eczéma séborrhéique se voit rarement. Au niveau

des zones eczématisées, les squames paraissent grasses au toucher et, à la pression, on peut faire sourdre des tortillons séborrhéiques.

Dans *l'eczéma hyperkératosique*, il y a une multiplication abondante des cellules, entraînant un épaississement de la couche cornée. Ses régions de prédilection sont le coussinet plantaire et le bout de la queue.

Cette *hyperkératose* atteint, d'ailleurs, des proportions considérables dans *l'eczéma lichénoïde*. Après la chute des poils, le tégument qui fonce jusqu'à devenir brun, se plisse en quadrillages au point de ressembler à une écorce d'arbre. Il n'y a pas d'infiltration cutanée ou très peu et le prurit est inexistant ou faible dans la forme classique ; il occupe symétriquement le pli du flanc d'où il a tendance à s'étendre aux régions voisines en conservant une délimitation nette. Les autres localisations (ars, régions ano-génitale et ombilicale) sont moins fréquentes et moins bien caractérisées.

Généralement tenaces et récidivants, ces différents types d'eczéma ou, du moins, les lésions qui les caractérisent, peuvent exister, s'enchevêtrer au cours de l'évolution de l'affection, réalisant ce que l'on appelle *l'eczéma polymorphe*.

D. — Localisations

Les lésions eczémateuses peuvent s'observer sur toute la surface cutanée. Elles se localisent souvent cependant en des zones de prédilection qui paraissent même exclusives pour certains types d'eczéma.

1. *Chez le chien*

L'eczéma des paupières : celles-ci sont rouges, suintantes, excoriées, très épaissies, rétrécissant la fente palpébrale d'où s'écoule du muco-pus, une sérosité abondante. Conjonctivite, kératite, ulcère cornéen, entropion parfois, complètent ce tableau clinique.

D'autres fois, les paupières sont seulement sèches et épaissies.

L'eczéma du scrotum peut être du type rubrum. Il est souvent suintant et parfois suraigu sécrétant. Les bourses apparaissent alors gonflées, douloureuses et suintent abondamment. Le chien, en se léchant, entretient l'inflammation.

L'eczéma interdigité est souvent un eczéma rubrum parfois suintant, récidivant et très douloureux.

L'eczéma de l'oreille ou catarrhe auriculaire ou otite externe, peut revêtir des aspects très différents. Dans la forme aiguë, le tégument est rouge. Les plis cartilagineux sont ulcérés, excoriés. Dans le fond de l'oreille s'accumule une sécrétion abondante blanc jaunâtre ou rosée, liquide, purulente d'odeur nauséabonde. La douleur est constante et souvent très grande. L'évolution se fait par poussées successives et tend, par la suite, vers la chronicité. Les plis de l'oreille s'épaississent, des bourgeons poussent et donnent lieu au développement de végétations en forme de chou-fleur qui obstruent le conduit auditif. La douleur cède alors le pas au prurit.

L'eczéma de la queue apparaît souvent à son extrémité. Il se traduit soit par l'inflammation, une tuméfaction et des ulcérations (chancre de l'extrémité caudale) soit par l'hyperkératose.

L'eczéma de la bande dorso-lombaire ou nevrodermite dorso-lombaire est banal en raison de sa fréquence chez les vieux chiens. Il est le plus souvent, polymorphe, les différentes lésions de l'eczéma apparaissant successivement (érythème, suintement, croûtes, desquamation, dépilation, hyperkératose, prurit violent) et procède par poussées aiguës.

D'après Henry et Bory c'est le prurit qui, par le grattage qu'il entraîne donne naissance aux lésions secondaires eczématiformes.

La région inguino-crurale est le siège classique de *l'eczéma lichénoïde*, véritable acanthose pigmentaire des papilles dermiques, par l'accumulation des pigments dans les couches cornée et germinative de l'épiderme, d'abord, dans la couche papillaire ensuite, et par l'hyperkératose.

La *kératose faciale symétrique* rare et particulière semble-t-il aux grœnendals, est une hyperkératose du chanfrein et du pourtour des yeux, répartie symétriquement, nettement délimitée dans ses contours. Elle peut gagner la face interne des conques auriculaires et se retrouver au coussinet plantaire et aux métacarpes.

La kératose localisée de la truffe est aussi peu fréquente ; c'est une sorte d'eczéma strictement limité à la truffe. Les lésions sont uni- ou bi-latérales et sèches. L'épiderme apparaît sous forme de papilles, dures, grisâtres, hautes. Il s'agit de l'exagération du processus de kératinisation, mais il n'y a jamais extension à la face.

2. *Chez le chat*

On connaît *l'eczéma suintant* de l'aine, du ventre, des cuisses, de la région dorso-lombaire.

Dans *l'eczéma arénacé,* on a la sensation à la palpation d'un semis de petits grains de sable dans un pelage normal ou à peine calvescent.

Le *pseudo-cancroïde labial* apparaît sur la partie médiane ou latérale de la lèvre supérieure, jamais à la lèvre inférieure. Il s'agrandit lentement et, d'une simple petite place, peut devenir un ulcère profond, étendu avec ou sans réaction ganglionnaire, entraînant l'amaigrissement et parfois la mort. Il serait dû au léchage.

Enfin, la *syphiloïde* ou *dermite lymphadénique* ou *lymphadénie cutanée* localisée presque exclusivement au bord postérieur et à la face interne des membres postérieurs, du jarret à l'aine, accompagnée d'une forte réaction du ganglion poplité, coexiste quelquefois avec le pseudo-cancroïde et serait due aussi au lèchage.

E. — Etiologie et pathogénie

1. *Théories diverses*

On a beaucoup cherché et l'on cherche encore quelles peuvent bien être les causes de l'eczéma. S'il est vrai que, dans certains cas, on peut incriminer des causes externes, telles que l'irritation produite par un liquide comme l'urine ou par un produit chimique ou médicamenteux, par le soleil, le froid, l'humidité, ce sont le plus souvent des troubles internes qui paraissent à l'origine de l'eczéma.

Troubles endocriniens, parfois, en particulier chez la femelle, troubles d'origine génitale qu'elle éprouve au équinoxes de la vie génitale (Liégeois) ; d'autres fois, ce sont des troubles hépatiques (Henry), intestinaux, rénaux, voire nerveux. Les conditions hygiéniques et

alimentaires défavorables ont aussi leur importance ; c'est souvent l'excès de viande que l'on donne presque exclusivement comme nourriture, ou bien, au contraire, le défaut d'aliments carnés, alimentation surtout à base de pain de mauvaise qualité comme ce fut fréquemment le cas pendant ces dernières années. Enfin, il faut tenir compte du rôle que d'aucuns font jouer à l'infection (maladie du jeune âge), à l'âge lui-même (les animaux âgés sont plus souvent atteints). Mais il faut envisager surtout une certaine prédisposition qui relèverait soit d'une diathèse, soit de l'allergie.

Il est, en effet, curieux de constater que seuls, certains animaux font de l'eczéma alors que leurs congénères vivant dans les mêmes conditions hygiéniques et alimentaires ne présentent aucune lésion. On en vient naturellement à penser qu'il s'agit d'idiosyncrasie ou bien qu'on se trouve en présence de sujets réagissant d'une façon spéciale à des agents bien tolérés par d'autres sujets, comme s'ils étaient sensibilisés, allergiques.

Il est non moins curieux, d'ailleurs, de constater que des troubles si divers, intéressant des organes si différents, des fonctions physiologiques si éloignées les unes des autres sont capables d'avoir un retentissement cutané dont la physionomie anatomo-clinique, malgré des différences, présente souvent une certaine unité.

L'esprit cherche instinctivement un rapport de cause à effet, un facteur commun qui relie ces troubles internes et les associe par un intermédiaire quelconque aux manifestations cutanées de l'eczéma.

2. — *Eczéma et anaphylaxie*

Dès 1937, Maignon et Faicourt, frappés de constater que les troubles internes (rénaux, intestinaux, glandulaires, hépatiques surtout) ne se traduisent que par des manifestations cutanées, n'hésitent pas à déclarer : « *Dans tous les cas, la peau est attaquée par un poison anaphylactique* ».

En effet, pour eux, ce sont les polypeptides et les peptones non dégradés par un foie lésé qui ne sont plus arrêtés et sont lancés dans l'organisme où ils agissent comme une injection sensibilisante. Chaque fois que les proteines pénètrent de nouveau dans l'organisme, elles font office d'injection déchaînante.

Cette notion d'anaphylaxie est reprise par Martin, Brizard et Florio qui, considérant que les eczémateux semblent être des sujets réagissant à des agents que l'immense majorité des autres tolère sans invonvénient, font jouer à l'allergie un rôle indubitable dans l'étiopathogénie de l'eczéma. Aussi, soulevant le monde obscur des phénomènes biologiques d'intolérance, d'anaphylaxie, de choc colloïdo-clasique, de crise hémoclasique, sont-ils amenés à examiner les perturbations organiques ou sanguines, les troubles humoraux, passagers ou durables que ces phénomènes pour si mystérieux et si fugitifs qu'ils soient, peuvent provoquer dans l'organisme. C'est ainsi que s'ébauche l'idée d'une possibilité de troubles humoraux dans les différentes formes de l'eczéma du chien. L'expérience confirme l'hypothèse : dans le cas du chien, une énorme quantité d'urée sanguine (2 gr. 225 par litre de sang) et un taux extrêmement bas de chlore plasmatique (0 gr. 50 par litre) éveillèrent en eux l'idée d'un

syndrome d'azotémie chloropénique polypeptido-toxique.

Par des recherches systématiques, ces mêmes auteurs constatent que, sur 44 chiens atteints d'eczéma, 34 ne présentent aucune variation pathologique de la cholestérolémie. De plus, ces variations, lorsqu'elles existent, n'ont aucun rapport avec la marche rétrograde ou ascendante de l'eczéma, mais semblent plutôt être en relation avec des phénomènes allergiques.

Enfin, Maignon affirme que la sensibilisation et le prurit qui accompagnent toujours l'eczéma, permettent de rapprocher cette affection de l'anaphylaxie.

Il semble donc, à la suite de ces études, qu'il faille accorder à la notion d'allergie ou d'état anaphylactoïde une large part dans l'étio-pathogénie de l'eczéma.

Or, de nombreux travaux ont établi que les manifestations de l'anaphylaxie expérimentale sont, pour la plupart, déterminées par une décharge d'histamine dans le milieu intérieur. (Dale et Laidlaw (1910), Manwaring (1910-1925), Tinel, Ungar et Zerling (1935), Ungar et Parrot (1936).

Aussi, les nouvelles recherches s'orientent-elles vers le rôle que pouvait jouer l'histamine dans l'étio-pathogénie de l'eczéma.

3. *L'Histamine*

On sait que l'histamine, découverte en 1909, dans l'ergot de seigle par Barger, Dale et Kutscher, se trouve dans de nombreux tissus, en particulier le poumon, le rein et le foie. Son taux de concentration est relativement constant dans le sang où elle existerait

sous deux formes, l'une active (histamine plasmatique), l'autre, inactive (histamine globulaire), d'ailleurs quantitativement égales chez le chien.

La production de cette base animée (histaminogénèse) se fait d'une manière continue dans les tissus ; le muscle qui travaille, le cœur, le pancréas, le foie et surtout le rein, certains nerfs, certains aliments « histaminophores » (viande faisandée, chair de thon) ou au stade ultime de la dégradation, certains états pathologiques peuvent aussi en être à l'origine.

Malgré ces nombreuses sources, l'histamine ne s'accumule pas dans l'organisme car elle subit une destruction (histaminolyse) grâce à un enzyme, l'histaminase de Best, dans le poumon, le rein et le sang. De plus, ses effets dans l'organisme sont anéantis par une décharge d'adrénaline correspondante (Feldberg).

Bien que son taux de concentration dans le sang du chien soit infime (40 à 70 grammes par litre, l'histamine peut être recherchée et dosée par des procédés chimiques (Schwartz et Riegert, Best, Dale, Dudley et Thorpe) ou par des méthodes physiologiques en utilisant la propriété qu'elle a de faire se contracter les muscles lisses tels que la corne utérine (Dale et Laidlaw) ou l'iléon (Gaddum et Barsum) de cobaye. On peut encore mesurer son action sur les broncho-spasmes du cobaye, sur la peau humaine (triple réaction de Lewis) ou sur la tension sanguine.

Injectée par voie parentérale, elle provoque un ensemble de symptômes que l'on appelle choc histaminique, en particulier, chez le chien, vaso-dilatation cutanée, hypothermie, hypotension, miction et modifications humorales, secousse musculaire et salivation abondante.

A côté du choc, l'histamine agit comme on vient de le voir pour le dosage, sur les fibres musculaires lisses (intestin, utérus, muscles bronchiques, vésical, irien) : son effet sur les vaisseaux varie suivant les animaux ; hypotensive chez les carnivores, elle serait hypertensive chez les herbivores. C'est le « paradoxe de l'histamine ». Quoi qu'il en soit, on admet d'une façon générale qu'elle diminue le calibre des artérioles et des veines et qu'inversement, elle dilate les capillaires. Ces vaso-constriction et vaso-dilatation synergiques empêchent le retour du sang au cœur. On a pu dire ainsi que l'action de l'histamine sur la pression artérielle, correspond à une véritable « saignée interne ». En même temps, la perméabilité des capillaires s'accroît, entraînant une augmentation du flux lymphatique, des possibilités d'œdème et une hémo-concentration.

L'histamine agit encore sur les secrétions en les activant. Parasympathicomimétique, elle serait « le transmetteur chimique de l'influx nerveux » (Ungar). Le cœur, la formule sanguine, les métabolismes sont aussi influencés.

Mais tous ces désordres sont beaucoup moins bien connus que l'action cutanée de l'histamine. La triple réaction de Lewis est obtenue sur la peau humaine par l'instillation intra-dermique d'histamine : on note une rougeur locale, puis une papule surélevée, et, une à deux minutes après, une auréole érythèmateuse, rouge, autour de la boule d'œdème. La « triade » de Lewis disparaît en trente à quarante minutes. La rougeur provient de l'action directe, dilatatrice, de l'histamine sur les capillaires : la papule est due à l'œdème produit par l'augmentation de la perméabilité des capillaires ; l'aréole résulte de la vaso-dilatation des artérioles, consécutives à un réflexe d'axone histami-

nique. Chez le chien, Gallaire a recherché la « triade » de Lewis, mais n'a obtenu que des résultats incertains.

4. *Histamine-Anaphylaxie-Eczéma*

On demeure confondu par les immenses possibilités de l'histamine dans l'organisme. Son rôle pathologique est surtout invoqué dans l'anaphylaxie. En France (Widal), le choc anaphylactique fut considéré comme résultant d'un conflit antigène-anticorps dans les humeurs. A l'étranger, Biedl et Kraus placent ce conflit à l'intérieur des tissus, les cellules libérant un ou plusieurs corps toxiques déclenchant alors dans le sang les accidents du choc.

Quoiqu'il en soit, Dale et Laidlaw, Barger et Dale pensent que ce corps est l'histamine ou une substance histaminique H, alors que Danielopolu rend l'acétylcholine responsable du choc, l'histamine n'entraînant que les accidents cutanés. En tout cas, on ne saurait nier qu'il existe un parallélisme frappant du point de vue symptomatologique, entre les chocs anaphylactique, peptonique et histaminique et que les lésions nécropsiques sont pratiquement superposables dans les trois cas.

Il est d'ailleurs bien démontré qu'au cours du choc anaphylactique, l'histaminémie sanguine s'élève et que la substance libérée, injectée à un animal non sensibilisé peut produire le choc. Des expériences ont prouvé que cette substance était bien l'histamine.

Dans ces conditions, si l'histamine est vraiment la cause des symptômes du choc anaphylactique, il est logique de supposer que l'hyperhistaminémie doit être décelée au cours de l'évolution de certains états patho-

logiques spontanés, assez comparables à l'anaphylaxie expérimentale de Richet et Portier, tels que l'eczéma.

C'est ce que montrèrent des dosages systématiques. En dehors de certains états pathologiques tels que l'urticaire, les migraines, l'asthme, la maladie sérique, le coryza spasmodique et le zona, l'hyperhistaminémie fut constatée dans certains eczémas et prurigos. Bickel, dans l'asthme, trouve une hyperhistaminémie normale entre les accès, mais parfois décuplée au moment des crises. Pellerat et Badel constatent dans six cas de nevro-dermite diffuse une histaminémie élevée (125 à 260). Ils notent l'action très marquée d'une substance antagoniste de l'histamine. L'histamine intervient donc vraiment dans l'eczéma.

Ce fait était prévisible. Nous avons dit plus haut que l'on pouvait considérer l'eczémateux comme un sensibilisé, un allergique, puisque les agents qui agissent sur lui n'ont aucun effet eczématogène sur un sujet normal. Nous avons dit aussi que cette allergie alliée au prurit permettait à Maignon, dès 1932, de montrer l'étroite parenté qu'il y a entre l'eczéma et l'anaphylaxie.

Aussi paraissait-it normal de rechercher la participation de l'histamine dans l'eczéma. En médecine humaine, comme en médecine vétérinaire, les travaux de nombreux auteurs (Burckhardt, Pellerat et Badel, Florio, Popoff, Biard, etc.) ont apporté sinon la preuve de son intervention, du moins l'éventualité de son rôle pathogénique.

Enfin, Guilhon, se basant sur le fait qu'un animal en état de choc anaphylactique ou de choc histaminique présente dans certains cas, dans les vingt-quatre heures qui suivent, une hyperéosinophilie sanguine, contrôle la

formule leucocytaire sur de nombreux chiens et chats eczémateux. Il constate un taux d'éosinophilie élevée chez le chat, alors qu'il reste à peu près normal chez le chien.

Tous ces faits et les analogies entre le choc histaminique et la réaction anaphylactique viennent à l'appui de l'hypothèse que l'histamine pourrait jouer un rôle essentiel dans la pathogénie des maladies allergiques en général et de l'eczéma en particulier.

Il semble donc qu'on puisse considérer l'eczéma comme un état allergique dû à des modifications humorales ou tissulaires ayant pour effet de libérer de l'histamine et se traduisant par des lésions cutanées vraisemblablement en rapport avec les décharges histaminiques.

De nombreux chiens eczémateux, en effet, sont atteints d'affections rénale, hépatique, intestinale ; en traitant ces affections, on a pu constater la régression et même la guérison des lésions cutanées (Maignon et Faicourt). Le foie, le rein, l'intestin, paraissent donc être à l'origine de l'eczéma. Lorsqu'ils sont lésés, ils ne remplissent pas exactement leurs fonctions, ils laissent passer des poisons que, normalement, ils doivent arrêter ou transformer. Ces poisons sont surtout des polypeptides qui, lancés dans l'organisme, agissent comme une injection sensibilisante (Faicourt) en déterminant comme le confit antigène-anticorps, la libération d'histamine au niveau des tissus ou dans les humeurs.

Pourtant, nombreux sont les eczémateux sur lesquels on ne relève aucune lésion interne. Ils n'en sont pas moins des allergiques, les sensibilisés des organismes à l'intérieur desquels il y a un déséquilibre humoral

déterminant aussi un conflit antigène-anticorps, et, par conséquent, une décharge d'histamine.

5. *Décharge histaminique*

La décharge d'histamine dans l'organisme peut avoir deux origines : d'une part, l'histamine exogène peut passer du contenu intestinal dans la circulation sanguine si la muqueuse intestinale est fortement lésée ou si l'histaminase, diastase inactivante de l'histamine, est elle-même inactivée par la putrescine ; d'autre part, l'histamine endogène existe normalement dans les tissus à un taux élevé sans provoquer de troubles, parce qu'elle est liée à un protide cellulaire. Mais elle devient agissante dès qu'elle est libérée. Un enzyme protéolytique (Rocha E Silva) peut libérer l'histamine de sa liaison protidique. Donc, dans les manifestations anaphylactiques et allergiques, l'antigène pénètre dans la circulation et entre en conflit avec l'anticorps, permettant ainsi la libération d'histamine tissulaire endogène.

6. *Histamine et lésion cutanée*

De quelle manière cette décharge d'histamine intervient-elle sur la peau? Selon l'heureuse expression de N. Fiessinger, elle est le « transmetteur pathologique » entre les cellules usées, brûlées et le reste de l'organisme. Peut-on la considérr comme telle, formée dans les tissus lésés ou les humeurs et s'éliminant par la peau, où les lésions qu'elle détermine sont d'une ressemblance frappante, histologiquement parlant, avec la « triade » de Lewis? Ce n'est qu'une hypothèse.

Pourtant, Lewis lui-même souligne l'analogie d'as-

pect entre la « triade » et la papule d'urticaire. De plus, au cours des dermites artificielles provoquées par un antigène spécifique, on a constaté une libération importante de l'histamine cutanée et, parallèlement, une augmentation de l'histaminémie sanguine. En *dermatologie,* le taux de l'histamine dans la peau est toujours inférieur au taux normal. Donc, il y a libération d'histamine dans des conditions variées, libération vraisemblablement à l'origine de certaines manifestations fonctionnelles (prurit) et objectives (érythème et œdème). L'histamine pure (injectée ou libérée au niveau de la peau du protide cellulaire auquel elle était liée) serait par conséquent à l'origine du prurit et des lésions eczémateuses cutanées.

En tout cas, l'histamine ne paraît pas être la cause de l'eczéma, mais sa conséquence. Elle serait un maillon nécessaire à l'enchaînement d'un processus déterminant la maladie (Chavance). Il suffirait donc de purifier l'organisme de cette histamine, pour voir les lésions cutanées régresser et disparaître. Mais les lésions internes n'en seront pas pour autant améliorées et continueront toujours à libérer l'histamine.

Il est donc nécessaire de traiter la lésion causale, de détruire l'histamine et de soigner les plaies cutanées.

F. — Traitement

Le traitement de l'eczéma a visé jusqu'ici à remédier aux déficiences glandulaires ou organiques lorsqu'elles étaient connues, en même temps que des soins judicieux apportaient le maximum de chances de guérison aux lésions cutanées.

1. *Traitement local*

De ce point de vue les règles de la thérapeutique sont bien établies, conditionnées par la nature des lésions.

Après tonte et ramollissement des croûtes si nécessaire (vaseline boriquée, salicylée...), on procède à un nettoyage (lotions savonneuses tièdes ou antiseptiques).

Pour calmer l'inflammation, tarir les sécrétions et lutter contre l'infection, si besoin est, on utilisera l'eau d'Alibour, les solutions alcooliques de matières colorantes (vert brillant, cristal violet), des poudrages (oxyde de zinc, sous-nitrate de bismuth, dermatol, sulfamides...). La douleur, quand elle existe, est calmée par des préparations à base de cocaïne, laudanum.

Le prurit diminue rapidement et disparaît avec l'application de lotions chloralées, phéniquées, lusoformées, au polysulfure de potassium, de poudres à base de camphre, de pâtes mentholées, phéniquées.

Pour lutter contre l'hyperkératose et faire disparaître les croûtes on utilisera des kératolytiques (teinture d'iode en applications répétées, acide salicylique à 5 %, résorcine à 5 % et plus).

Enfin, l'épiderme sera régénéré par des kératoplastiques (huile de cade, résorcine à 1 ou 2 %).

2. *Traitement général spécifique*

Il va sans dire que tous ces soins ne sont efficaces durablement que si la cause des lésions cutanées est combattue avec autant d'à-propos. Si l'alimentation est

soupçonnée d'en être à l'origine, il faut modifier le régime alimentaire, supprimer la viande ou bien l'ajouter si elle n'entre pas dans la ration. Prohiber les gâteaux, le sucre, le chocolat, ordonner l'exercice. Si l'animal est un hépato-rénal, lui faire prendre des diurétiques, des cholérétiques et cholagogues, des extraits d'organe. Lorsqu'il s'agit de troubles endocriniens, l'opothérapie est alors indiquée : extraits de rate, extraits d'ovaire chez les femelles, ou, mieux, folliculine, benzoate d'œstradiol, extrait antéhypophysaires, testiculaires, etc.

3. *Traitement général non spécifique*

Le plus souvent, il est bien difficile de rapporter les troubles cutanés à un dysfonctionnement interne et on se contente d'un traitement général non spécifique ; on peut modifier la nutrition de la peau (soufre précipité lavé, liqueur de Fowler, eau arsenicale, cacodylate de sodium, iodure de potassium, etc.) ou bien on cherche à désensibiliser l'organisme. Mais à l'égard de quelle substance les animaux sont-ils sensibilisés? Aussi ne peut-on entreprendre qu'une cure de désensibilisation non spécifique. Tassel vante les bons résultats obtenus avec l'hyposulfite de magnésium. La protéino-thérapie, l'auto-hémothérapie, la galacto-thérapie, l'auto-ourothérapie, sont également utilisées. L'association bleu de méthylène-éosine, à la fois désensibilisante et choquante atténue le prurit. La rechloruration de l'organisme par le sérum salé hypertonique, l'utilisation des vagolytiques de synthèse (Prosympal) ont été employées parfois avec succès. Telle est l'énumération succincte de

toutes les médications qui ont été utilisées avec plus ou moins de bonheur, dans le traitement de l'eczéma.

Un jour nouveau est apparu ces dernières années, avec la naissance dans la pharmacopée française de produits pharmaceutiques d'un genre tout particulier et dont l'introduction dans l'organisme a pour corollaire de supprimer, pour un temps, les effets nocifs de l'histamine. Comme on l'a vu plus haut, l'histamine entre pour une large part dans l'étio-pathogénie de l'eczéma ; elle déclenche le prurit et serait à l'origine des lésions cutanées. Aussi était-il logique de chercher à combattre ses effets en faisant tomber d'un coup le taux de histaminémie dans l'organisme. Ainsi la liaison entre les organes internes lésés, déficients et la peau, autrement dit entre la cause et l'effet, serait-elle supprimée. Les deux états morbides dissociés, les lésions eczémateuses d'une part, les troubles endocriniens, ectocriniens ou humoraux d'autre part, pourraient ainsi être combattus séparément et atteints par conséquent avec plus d'efficacité.

Des essais ont été tentés avec ces produits dénommés, du fait de leur activité thérapeutique, antihistaminiques de synthèse. Florio, Popoff et Biard, en particulier, à l'école de Toulouse, en ont obtenu des résultats intéressants. Les produits employés se sont montrés anti-prurigineux de premier ordre, mais incapables à eux seuls d'entraîner la guérison : ils permettent simplement aux topiques locaux d'exercer leur maximum d'effet. Sans grande action sur les eczémas chroniques, ils précipitent du moins la guérison momentanée des eczémas aigüs et jugulent les poussées survenant au niveau des lésions anciennes.

Avec ces nouveaux médicaments, la thérapeutique

de l'eczéma entre dans une nouvelle voie. Les chimistes en ont saisi toute l'importance et ont cherché à fabriquer des produits de plus en plus actifs. Nous avons choisi le dernier-né pour étudier son action thérapeutique et aussi pour essayer d'y voir plus clair dans l'étio-pathogénie si obscure de l'eczéma car, comme le dit si justement Parrot : « *Ce qui fait le véritable intérêt de l'anti-histaminique, c'est peut-être sa valeur expérimentale : là où il agira, le clinicien, le physiologiste, pourront affirmer que l'histamine est en cause.* »

II. — PHENERGAN ET ECZEMA

Le Phénergan est un antihistaminique de synthèse appartenant à une série chimique différente de celle des antihistaminiques précédemment étudiés ; en particulier l'Antergan et le Néo-Antergan. Son introduction en thérapeutique est justifiée par une activité expérimentale accrue ayant pour corollaire une efficacité clinique supérieure à celle des corps précédemment utilisés.

A. — Les anti-histaminiques de synthèse

On désigne sous ce nom, un ensemle de substances obtenues par synthèse, qui s'opposent à l'action de l'histamine sur les organes à fibres lisses et empêchent chez le chien, le choc anaphylactique et le choc peptonique (Godfrain).

Il y a longtemps que physiologistes et pharmacologués avaient pressentis l'intérêt des substances s'opposant à l'action de l'histamine puisqu'il était reconnu que de nombreux syndromes physio-pathologiques avaient une origine histaminique. L'histaminase, diastase inactivante découverte par Best et Mac Henry fit naître de légitimes espoirs mais qui restèrent vains lorsque l'expérimentation eut fait faillite. Il en fut de même des acides aminés, de certaines amines biologiques et autres corps étudiés (analeptiques, toniques cardio-vasculaires, sympathicomimétiques, parasympathicomimétiques, anesthésiques locaux, vitamines et sels miné-

raux). Sans doute, certains corps, tels que le pentaméthylènetétrazol, l'adrénaline, l'éphédrine, la scopolamine, l'yohimbine, l'atropine à fortes doses, les cultures tyndallisées de ferments lactiques (Barone) ont-ils comme l'acide ascorbique (Ungar et Parrot) une action antagoniste de celle de l'histamine, mais elle n'est qu'accessoire.

Les recherches furent alors entreprises en vue de l'élaboration de produits pharmaceutiques ayant un antagonisme spécifique vis-à-vis de l'histamine; ces corps prirent le nom d'antihistaminiques de synthèse (A-H). Les premiers furent étudiés dans le laboratoire de M. E. Fourneau et dans celui de la société Rhône-Poulenc, notamment par Mme de Lestrange, J. P Fourneau et Mosnier.

Mais, c'est depuis 1937 qu'à la suite des magnifiques travaux de Ungar, Bovet et M^lle^ Staub, de nombreux A-H ont vu le jour. Cette année, Ungar et Bovet portaient leurs efforts sur le 933 F. Ce corps inhibait à la concentration du cent millième l'action de l'histamine sur l'intestin isolé de cobaye. Plus tard, Bovet et M^lle^ Staub mettent au point le 929 F et le 1571 F, qui agissent à la concentration du millionième et protègent le cobaye contre deux à quatre doses mortelles d'histamine. Malheureusement, la toxicité de ces divers produits est élevée. En 1942, Halpern découvre le 2.325 R.P. et le 2.339 R.P. qui agissent à la concentration du dix millionième et protègent le cobaye contre soixante doses mortelles d'histamine, mais ils sont mal tolérés.

Le 2.339 R.P. en particulier, chlorhydrate de N-diméthyl-amino-éthyl-N-benzyl-aniline, ou Antergan, agit surtout dans les manifestations cutanées mais pro-

voque fréquemment au delà de certaines doses, des vertiges à point de départ gastrique. Il a été utilisé par Popoff dans le traitement de l'eczéma du chien.

Le 2.786 R.P. ou Néo-Antergan, para-oxy-isophtalate acide de diméthyl-amino-éthyl-N-Méthoxy-benzyl-N-amino pyridine (Bovet et M^me^ Walthert), doué de propriétés anti-allergiques plus prononcées que celles de l'Antergan est aussi beaucoup mieux toléré. Il permet de protéger le cobaye contre trois cents doses mortelles d'histamine. Il prévient ou diminue les troubles vasculaires liés à l'intoxication histaminique; il abolit le spasme bronchique. Relativement peu toxique, il offre pour l'animal une grande marge de sécurité. Rapidement détruit dans l'organisme, il doit être administré suivant un rythme assez accéléré et suffisamment prolongé. Les malaises d'origine gastrique sont atténués par l'absorption d'aliments sucrés. En cas de somnolence on peut la diminuer par la Sanédrine ou l'Ortédrine.

En clinique, les meilleurs résultats obtenus se rencontrent dans les manifestations cutanées de l'allergie, le choc anaphylactique, les réactions prurigineuses.

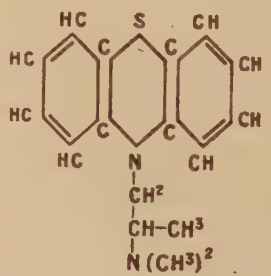
Dans le traitement de l'eczéma, Biard a obtenu sur dix chiens, six résultats positifs, trois douteux, un négatif. Le médicament a un pouvoir très net sur la sédation du prurit, évitant aussi les lésions de grattage qui compliquent et aggravent le tableau clinique. A lui seul, bien entendu, il est impuissant à guérir l'eczéma. Un traitement local, sous forme de pommade ou solution est nécessaire pour obtenir une amélioration, voire même une guérison des lésions eczémateuses. Quoi qu'il en soit, en trois semaines, il peut juguler une crise aiguë d'eczéma ou faire régresser des lésions plus ou moins anciennes.

Les recherches commencées en France furent poursuivies à l'étranger, notamment en Suisse où prit jour l'Antistine. Les Américains, qui s'étaient laissé distancer de plusieurs années sur la thérapeutique antihistaminique (découverte française), mirent au point plusieurs corps, en particulier la Pyribenzamide (pyridyl-N-benzyl-N-diméthyléthylènediamine) et le Benadryl (chlorhydrate de B-diméthylaminoéthyl-benzhydril ether). Mais ils avaient l'inconvénient d'être fortement hypnotiques. Le Thérulène (chlorhydrate de N,N-diméthyl-N'- -a pyridyl-N' thényl-éthylène diamine) agit surtout sur le prurit et certains dermatoses. On connaît encore actuellement le Diatrin, l'Histadyl, le Décapryn, la Néo-hétramine, le Tagathen, l'Hydrillin, le Trimeton et le Thephorin.

En France, deux nouveaux médicaments ont émergé, le 3.015 R.P. et surtout le 3.277 R.P. ou Phénergan.

B. — Le Phénergan

Le Phénergan ou 3.277 R.P. chlorydrate de (diméthyl-amino-2-méthyl-1-éthyl)-N-dibenzo-parathiazine, fabriqué dans les laboratoires de la Société Rhône-Poulenc appartient à une série chimique différente de celle de l'Antergan et du Néo-Antergan. C'est un dérivé de la Phénothiazine correspondant à la formule développée ci-après :



Il se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline, blanche, d'odeur presque nulle, très soluble dans l'eau et dans l'alcool absolu bouillant, soluble à froid dans le chloroforme, insoluble dans l'éther. Son point de fusion est de 210°.

Sa toxicité est inférieure à celle des A-H précédents. Les essais pratiqués au laboratoire sur trois cents souris montrent que la dose léthale 50 % est de 4 mg. 5 pour 20 grammes de souris.

1. *Indications cliniques*

Le Phénergan présente l'avantage d'allier à sa puissante activité antihistaminique des effets hypnotiques, anesthésiques et antialgiques qui rehaussent encore sa valeur thérapeutique.

Il convient donc à tous les états allergiques qui relèvent de la médication antihistaminique.

Les indications majeures sont : en médecine humaine la maladie sérique, l'urticaire, les prurigos, les prurits, les coryzas allergiques, tous les chocs ana-phylactiques, l'œdème de Quincke, l'asthme, les érythèmes par sensibilisation, les purpuras allergiques ; en médecine vétérinaire, la fourbure aiguë du cheval, le choc vaccinal, l'urticaire, les photodermites, l'eczéma, l'anasarque du cheval.

Les indications secondaires sont, chez l'homme : la migraine, l'hypersécrétion bronchique, l'œdème pulmonaire des cardiaques, la zona, les gastrites hyperchlorhydriques, les colites, les cholecystites, certaines arthrites, les dysménorrhées, certaines psychoses, la coqueluche ; chez les animaux : la myoglobinurie paroxystique, les crises dyspnéiques du cheval et du chien (accès de pousse), les accès de la fluxion périodique.

L'action hypnogène du Phénergan en indique tout spécialement l'emploi dans les états allergiques à prédominance nocturne et le désigne comme l'A-H du soir. Il s'impose donc chez les malades dont les crises provoquent et entraînent l'insomnie (asthme, prurits).

Enfin, son action anti-algique peut être mise à profit dans le traitement des douleurs zostériennes, des névralgies cervico-brachiales, de la sciatique, etc.

Eventuellement, on peut utiliser le 3.277 R.P. dans tous les états pathologiques où l'intervention d'un choc histaminique a été soupçonnée (brûlures, purpuras, épistaxis des chevaux de course, congestion intestinale et congestion cérébrale, œdèmes), En dehors de l'anaphylaxie, lors d'œdèmes pulmonaires d'origine toxique ou cardiaque, dans certaines dysenteries, ascites et même la hernie étranglée de l'étalon (Florio).

Des résultats thérapeutiques intéressants sont déjà enregistrés en médecine humaine. MM. Pasteur-Vallery-Radot, Hamburger et B. Halpern ont noté une influence favorable dans l'urticaire avec disparition du prurit, et des éléments ortiés en quelques heures. La maladie sérique, l'œdème de Quincke, les prurits l'eczéma, le purpura réagissent aussi favorablement, ainsi que le rhume des foins et l'asthme.

Chez nos animaux, les résultats thérapeutiques sont aussi concluants et les auteurs reconnaissent la puissante activité thérapeutique du Phénergan.

Il faut noter cependant, que le 3.277 R.P. comme d'ailleurs tous les A-H, ne neutralise pas tous les effets de l'histamine et, chez l'homme, on parle déjà d'« anti-histamino-résistance ». Peut-être aussi l'a-t-on utilisé dans des affections dans lesquelles l'histamine n'inter-

vient pas comme c'est parfois le cas dans certains eczémas.

2. *Antagonisme Phénergan-Histamine*

Pour mettre en valeur la spécificité de l'action du Phénergan sur chacun des effets pharmacodynamiques de l'histamine, on s'appuie sur les résultats fournis par certains tests.

Le pouvoir antitoxique, c'est-à-dire le pouvoir protecteur de 3.277 R.P. contre l'action toxique de l'histamine est nettement plus élevé que celui des corps précédemment utilisés; en effet, alors que ceux-ci ne protègent le cobaye que contre dix à cinq cents doses mortelles d'histamine, le Phénergan permet à l'animal de tolérer jusqu'à 1.500 doses léthales d'histamine.

De même, son activité dans l'asthme expérimental permet de préciser son antagonisme, vis-à-vis de l'histamine. L'inhalation d'un aérosol d'histamine provoque chez le cobaye, une crise de dypsnée asthmatiforme rapidement mortelle. Or, le Phénergan, à la dose de 1 mg. par kilo, protège complètement l'animal contre tout effet nocif appréciable. Cete protection était déjà obtenue avec le Néo-Antergan; mais alors qu'elle ne durait que trois à quatre heures avec ce dernier, elle se prolonge jusqu'à dix heures avec le Phénergan. Son action est, de plus, spécifique, car il n'agit pas sur le broncho-spasme- acétyl-cholinique.

Sur les organes à muscles lisses, l'action antagoniste du 3.277 R.P. a aussi été vérifiée, en particulier sur l'intestin isolé et la corne utérine de cobaye.

Le Phénergan s'oppose aux perturbations hémodynamiques produites par l'histamine. Son injection préa-

lable annule la chute de pression sanguine que provoque, chez la plupart des espèces animales, l'injection intraveineuse de 0 mg. 1 à 1 mg. d'histamine par kilo. La même injection de Phénergan supprime encore l'hypertension pulmonaire du lapin déterminée par l'inoculation, in venes, d'histamine, mais elle n'empêche pas la chute de pression systémique. De même, il est capable d'éviter l'éclosion d'un œdème hémorragique alvéolo-bronchique déclenché par l'adrénaline, chez le cobaye et le lapin. L'asphyxie, rapidement mortelle, entraînée par l'œdème, est supprimée.

L'action excito-secrétoire de l'histamine sur l'estomac est le seul effet pharmacologique qui échappe à l'action protectrice du 3.277 R.P. sans qu'on puisse l'expliquer. Mais d'après Reuse, les muscles lisses longitudinaux de l'estomac du cobaye et du chien, in vitro, sont nettement influencés ; l'inefficacité du produit se retrouve pour les glandes salivaires et pancréatiques.

En tout cas, son action antianaphylactique est très marquée. Chez le cobaye sensibilisé par deux injections intra-péritonéales de sérum de mouton, l'injection déchaînante de 0 cc. 1 du même sérum par voie veineuse (habituellement mortelle) demeure sans effet, si l'on administre vingt minutes avant, 0 mg. 1 de 3.277 R.P. par voie sous-cutanée.

On a pu étalonner cette réaction anti-anaphylactique qui est environ cinq à six fois supérieure à celle de l'Antergan et du Néo-Antergan.

L'anaphylaxie in vitro (expérience de Schultz-Dale) est également prévenue par le Phénergan. A la concentration de 1 p. 10.000.000 dans le sérum de Ringer, un fragment d'intestin de cobaye préalablement sensibilisé, demeure insensible à l'action de l'antigène,

Enfin, chez le cobaye en état de choc histaminique, on observe vingt-quatre heures après, une éosinophilie considérable à l'examen histologique du poumon et dans les exsudats intra-bronchiques. Cette éosinophilie est très diminuée ou fait défaut chez les animaux ayant reçu une dose suffisante de 3.277 R.P. pour faire avorter le choc anaphylactique.

3. *Tolérance*

Le Phénergan est généralement bien toléré aux doses usuelles. De nombreuses vérifications hématologiques ont permis de s'assurer que le médicament n'a pas d'action apparente sur la formule sanguine. Pourtant Perrault et Vignalou signalent, chez l'homme, trois agranulocytoses dont une mortelle.

Il peut aussi provoquer une somnolence variable selon les sujets, ce qui oriente sa prescription vers les états de sensibilisation troublant le sommeil par leur prédominance nocturne. Ces réactions imprévisibles peuvent être compensées, dans une certaine mesure, par l'absorption simultanée de sulfate de Phényl-1-amino-2 propane (ortédrine). Ces troubles nerveux ne persistent généralement pas et disparaissent après quelques jours malgré la continuation du traitement.

Le Phénergan peut encore entraîner des vertiges, des troubles urinaires (élimination phénolitique, oligurie, réactions prostatiques...) et digestifs.

L'administration per os provoque, en effet, une irritation œsophagienne avec douleur forte et vomissements parfois, chez le chien. Halpern a même noté chez des animaux protégés par le 3.277 R.P., dans les jours qui suivaient l'expérience, l'apparition d'ulcères

gastriques qui peuvent évoluer vers la perforation et entraîner la mort par péritonite suraiguë. Mais, en général, ces troubles s'amendent avec l'administration de sucre. D'ailleurs, la tolérance pour les A-H subit une grande variabilité d'un sujet à l'autre, parfois, aussi, du jour au lendemain sur le même animal.

Enfin, l'ingestion prolongée au delà d'une semaine (une dragée pro die) donne irrégulièrement naissance, chez le chat, à une curieuse amblyopie avec mydriase, paresse des réflexes pupillaires photomoteurs, constriction non spasmodique des vaisseaux rétiniens. Il est juste de dire que cette amblyopie peut exister avec l'emploi de solutions injectables de 3.277 R.P. Sans doute entre-t-elle dans le cadre de manifestations oculaires identifiées par Halpern, mais une perturbation neuro-végétative n'est pas exclue (Florio).

Pour toutes ces raisons et aussi surtout parce que la plupart des animaux justiciables des A-H (et c'est le cas tout au moins pour le chien) sont des intolérants **digestifs, la voie parentérale doit être préférée à l'administration per os.** L'injection sous-cutanée est douloureuse. L'injection intra-veineuse expose à des chocs graves, parfois mortels. L'injection intra-musculaire, bien tolérée, est la voie de choix.

4. *Posologie*

En général, étant donné sa grande activité, la posologie du Phénergan doit être environ le tiers de celle du Néo-Antergan.

Chez le chien, une à trois dragées par jour, soit 0 gr. 025 à 0 gr. 075 de produit actif ; 1 cc. d'une solulution à 2 gr. 5 pour cent, en injections quotidiennes

ou bi quotidiennes, toutes les six à huit heures, suivant le poids de l'animal et l'intensité du prurit ou des lésions.

Chez le chat, un demi cc. de la même solution, pouvant être renouvelé huit heures plus tard.

De toute façon, la répétition des doses s'impose suivant un rythme qui varie avec les indications et elle est d'autant plus utile que l'élimination des A-H étant assez rapide, il est rationnel de maintenir dans l'organisme de fortes concentrations (Florio).

5. *Mode d'action*

Il est bien difficile de se faire une idée sur le mécanisme des A-H à l'intérieur de l'organisme. Il ne semble pas, à priori, qu'il y ait une destruction de l'histamine par réaction chimique.

Pour Biard, l'A-H agirait sur les centres vasomoteurs en les excitant et sur les vaisseaux splanchniques en les contractant, ce qui contrebalancerait l'hypotension déclenchée par l'histamine. Mais il n'empêche en aucune façon la libération d'histamine, ni ne la détruit. Il n'influence pas davantage les processus physiologiques de son inactivation au sein de l'organisme.

Il est probable que l'A-H neutralise les effets de l'histamine par un mécanisme purement pharmacodynamique, en modifiant le comportement des organes de choc, de telle manière que l'histamine devient incapable d'y exercer ses effets habituels (Parrot, Halpern).

On conçoit, dans ces conditions, que l'action des A-H soit une action transitoire, variable avec la susceptibilité momentanée des tissus et des individus. Il s'agit

d'une médication agissant sur la cause immédiate des accidents allergiques, mais n'exerçant aucune influence sur leur cause primitive réelle (Beckel) ce qui explique, d'une part, les bons résultats obtenus dans le cas d'une crise brève et, d'autre part, les chances d'insuccès quand il s'agit d'un état chronique.

Aussi ne saurait-on demander aux A-H de guérison définitive, ni même d'amélioration durable. Enfin, l'A-H ne peut prétendre à aucun rôle prophylactique, aucun effet désensibilisant l'organisme. Dès que l'action protectrice du médicament est dissipée, le sujet présente toujours son état de sensibilisation.

En résumé, les A-H amèneront la guérison quand la libération occasionnelle d'histamine sera la cause du trouble ou de l'accroissement du trouble et ils ne détermineront que la sédation temporaire des symptômes, quand le « terrain » sera en cause (Godfrain).

Au reste, pour Florio, il resterait encore à débattre l'éventualité d'une intervention purement pharmacodynamique du Phénergan, en dehors de son action spécifique, antihistaminique.

III. — ESSAIS THERAPEUTIQUES

Dans les expérimentations que nous avons poursuivies à l'école de Toulouse, au service des maladies cutanées ou parasitaires, nous avons été surtout guidés par le souci de démontrer le caractère histaminique de l'eczéma. Aussi, avons-nous utilisé un traitement strictement anti-histaminique en excluant systématiquement, dans la mesure du possible, toute thérapeutique locale qui aurait pu modifier tant soit peu l'interprétation des résultats.

Nous avons utilisé le Phénergan sous deux formes :

1. En solution injectable à 2,5 %, présentée en ampoules de 2 cc. renfermant par conséquent 0 gr. 025 de produit actif par cc. (Injection intramusculaire).

2. En dragées dosées à 0 gr. 025 du produit actif per os.

Les sujets observés présentaient des lésions eczémateuses aussi variées que possible et nous nous sommes attaché à examiner leur comportement vis-à-vis du médicament et la réaction des lésions envers l'anti-histaminique.

Observation n° I

Chatte tigrée, 9 ans.

Hospitalisée le 15 novembre 1948.

Pseudo-cancroïde labial depuis un an. La lésion bourgeonnante s'étend du bord sagittal de la lèvre supérieure aux orifices naseaux. Alimentation très riche.

Un précédent traitement local à base d'ichtyol, camphre et aloès est demeuré sans résultat.

L'examen de la formule leucocytaire révèle une éosinophilie sanguine de 20 %. La chatte est laissée sans traitement pendant deux jours, afin de vérifier si la claustration, comme c'est le cas parfois, n'amène pas une amélioration, mais elle ne s'en lèche pas moins. Injection quotidienne de 1/2 cc. de Phénergan.

Dès le lendemain, la chatte ne se lèche presque plus et la lésion se dessèche. Six jours plus tard, le taux d'éosinophilie est tombé à 10 %, la lésion est recouverte d'une mince croûtelle sous laquelle l'épiderme est sanguinolent. A ce stade, elle reste stationnaire pendant plusieurs jours. Suspension des injections. Application locale de pommade stovaïnée.

Le léchage réapparaît bientôt, faisant repartir la lésion qui bourgeonne comme au début. Le traitement par le Phénergan est repris sous forme de dragées (une par jour) administrée au cours d'un repas. La chatte somnole pendant la journée.

La lésion s'assèche et disparaît presque totalement au bout d'une semaine. Mais la chatte mange moins, semble prostrée, sans réaction. Sa bouche dégage une odeur aigrelette. On note une mydriase intense avec abolition presque totale du réflexe photo-moteur, vasoconstriction des vaisseaux des corps ciliaires, mais aucun spasme. Arrêt du traitement.

Par la suite, l'animal n'étant plus protégé par le Phénergan se lèche de nouveau. Des traitements locaux divers demeurent sans résultat. L'administration du Phénergan provoquant des crises d'excitation suivies d'un état d'hypnose, est déconseillée.

Observation n° II

Chatte grise, 4 ans.

Présentée le 16 novembre 1948.

Présente depuis trois mois, une plaque suintante prurigineuse, s'étendant du cou à la pointe de l'épaule à droite, puis à gauche symétriquement. Par le grattage et le léchage, la plaie saignante s'ulcère et suppure légèrement. Alimentation très riche. Déjà traitée au Cardiazol sans résultat.

Des frottis permettent d'éliminer l'origine tuberculeuse et révèlent un taux d'éosinophilie sanguine de 25 %.

L'injection quotidienne de 1/2 cc. à 2 cc. de Phénergan, à doses croissantes, l'administration d'un régime rationnel n'ont qu'un effet passager sur le prurit et les lésions qui sont encore dans le même état après douze jours de traitement ; on note, en outre, de l'inappétence et de l'amblyopie.

Observation n° III

Chat tigré, castré.

Présenté le 26 novembre 1948.

Pseudo-cancroïde labial ulcéré, de la dimension d'une pièce de 50 centimes, réuni au bord libre de la lèvre par une zone congestionnée, dépilée. Taux d'éosinophilie : 10 %.

Administration quotidienne d'une dragée de Phénergan. Après l'assèchement rapide, presque brutal des lésions, celles-ci diminuent progressivement et disparaissent. Au bout d'une semaine, il ne reste plus qu'une croûte à l'endroit de l'ulcère primitif.

Au dixième jour, sur tous les endroits occupés auparavant par les lésions, on note une peau rosée sur laquelle commencent à repousser les poils. Mais le chat a maigri, son appétit est capricieux. Le traitement est arrêté.

Un mois plus tard, le chat est complètement remis. Mais après avoir complètement disparu, les lésions récidivent sous forme d'un léger suintement dû au léchage.

Observation n° IV

Chatte siamoise.

Présentée le 2 décembre 1948.

Pseudo-cancroïde labial situé en partie sur la muqueuse buccale, progressant depuis trois mois, cupuliforme, atteignant au début du traitement la dimension d'une coque de gland au fond de laquelle des croûtes jaunâtres recouvrent une muqueuse saignant facilement. Eosinophilie : 7 %.

Administration quotidienne de Phénergan (une dragée per os). L'animal ne se lèche bientôt plus. Les croûtes disparaissent en partie, découvrant une muqueuse ischémiée.

Le volume de la lésion a diminué de moitié, et atteint, le cinquième jour du traitement, la dimension d'un grain de blé, et celle d'un grain de sel cinq jours plus tard. L'état est bon, mais l'appétit est capricieux. De plus on note une mydriase intense avec paresse du réflexe photomoteur, vasodilatation des vaisseaux rétiniens et congestion de la papille. Au treizième jour la lésion a complètement disparu. Arrêt du traitement.

Deux mois plus tard, état général excellent. Aucune récidive.

Observation n° V

Chienne commune, 5 ans.

Présentée le 10 décembre 1948.

Eczéma intergité depuis quinze jours, déterminant une légère boiterie.

Administration de Phénergan (une dragée par jour). Localement, application de colorants (vert brillant, violet de gentiane), et d'un pansement protecteur.

Une semaine plus tard, la chienne ne boite plus et la lésion locale a complètement disparu.

Dans les trois mois qui suivent, aucune récidive n'a été constatée.

Observation n° VI

Chat tigré castré, 9 ans.

Présenté le 22 décembre 1949.

Eczéma suintant localisé sur le dos, depuis trois semaines. Un traitement local (eau d'Alibour, lacoderme stovaïné) est demeuré sans résultat. Alimentation exclusivement carnée.

Administration quotidienne de Phénergan (une dragée per os). Le prurit cesse dès l'administration des médicaments, et les lésions, évoluant vers la guérison, disparaissent presque entièrement en quatre jours. Mais le chat est fortement constipé et urine rarement. Suspension du Phénergan. Traitement de la constipation.

Treize jours plus tard, le chat refusant tout médicament, est encore constipé et urine peu. Le prurit est réapparu, faisant repartir les lésions. Injection de 2 cc. de Phénergan. A la suite de l'injection, le chat est très excité pendant toute la journée et la nuit. Le lendemain, il est abattu et ne se vide pas pendant cinq jours. Le prurit disparaît momentanément, mais réapparaît bientôt (faute de protection antihistaminique).

Si l'eczéma est vraisemblablement d'origine histaminique, l'intolérance au Phénergan est manifeste.

Observation n° VII

Chien berger allemand, 2 ans 1/2.

Observation recueillie par nos soins.

Catarrhe auriculaire depuis un an, à l'oreille droite. Une odeur nauséabonde se dégage du conduit auditif dont la peau, rouge violacé, est recouverte d'une sécrétion poisseuse et de débris épithéliaux. Le catarrhe évolue par poussées congestives au cours desquelles l'oreille, très douloureuse, pend anormalement, suinte beaucoup et incite l'animal à se gratter.

Administration progressive, per os, de Phénergan (de une à trois dragées par jour).

Après une très légère amélioration, les signes s'aggravent. La rougeur s'accentue. Le prurit devient plus intense, la douleur plus vive, le suintement plus abondant. L'autre oreille qui n'avait jamais été atteinte jusqu'alors s'enflamme et devient prurigineuse.

Observation n° VIII

Chien griffon, 9 mois.

Présenté le 15 janvier 1949.

Eczéma suintant au membre antérieur droit. Régime carné abondant. Un traitement local précédent (lotions stovaïnées, eau blanche) est demeuré sans résultats.

Administration quotidienne d'un granulé de Phénergan per os, pendant huit jours. La lésion s'améliore légèrement, le chien est souvent frappé d'incontinence urinaire. Suspension du traitement pendant huit jours. La lésion reste stationnaire. Reprise du traitement au Phé-

nergan sans traitement local. L'incontinence urinaire réapparaît légèrement mais la lésion eczémateuse disparaît complètement en huit jours et se recouvre de quelques poils.

Observation n° IX

Chat noir castré, 9 ans.

Hospitalisé le 11 janvier 1949.

Eczéma de la base de la queue et de la région génito-crurale. Alimentation très riche. Un premier traitement général par les extraits polyglandulaires M (thymus, thyroïde, hypophyse, surrénale, moelle osseuse) les paquets alcalins, complété par des frictions d'alcool camphré soufré, localement, demeure sans résultat. Les plaques dépilées sont congestionnées et suintantes.

Injection quotidienne de 2 cc. de Phénergan. Au troisième jour les lésions sont asséchées et recouvertes de croûtes, desquament abondamment. Le chat boude sur sa ration de viande crue.

Le Phénergan est alors administré per os (1 granulé tous les deux jours). L'administration se poursuit rapidement et au cinquième jour, il ne reste plus que quelques croûtes isolées, très petites. Ailleurs, la peau apparaît neuve, douce au toucher et indemne de toute lésion ; au huitième jour elle se recouvre de poils qui poussent rapidement. Arrêt du traitement.

Un mois plus tard, les poils ont complètement repoussé. Aucune récidive.

Observation n° X

Chat pie noir.

Hospitalisé le 18 janvier 1949.

Dépilation rectangulaire de la dimension d'une carte de visite, de la gorge à la pointe sternale, au niveau de laquelle la peau, entamée par le lèchage, est enflammée et sanguinolente.

Le chat, mis en cage, est laissé sans traitement pendant trois jours, mais la claustration n'a aucun effet sur les lésions. Injection quotidienne de Phénergan (1 cc.). Quatre jours après, la peau est redevenue normale. Les poils commencent à pousser.

Au bout d'une semaine, toute la lésion est recouverte de poils, mais le chat est triste, son appétit est capricieux ; les injections de Phénergan sont suspendues.

Deux jours après, l'animal non protégé par l'A-H s'est léché de nouveau. Les injections sont reprises (2 cc. pro die). La lésion guérit rapidement en quelques jours et disparaît complètement sous les poils qui la recouvrent. Le chat a maigri, est constipé. Le traitement est arrêté.

Dans le mois qui suit, le chat présente trois crises de constipation opiniâtre. Son état s'améliore pour redevenir normal. Au niveau de la lésion, les poils atteignent leur longueur et leur densité habituelles.

Observation n° XI

Chien caniche noir, 2 ans.

Hospitalisé le 12 janvier 1949.

Eczéma du scrotum et des paupières. Au scrotum la lésion entretenue par le lèchage est suintante, mais peu étendue. Aux paupières l'épiderme, suintant ou recouvert de croûtes a disparu par endroits, par le grattage, laissant à nu le derme saignant. Une conjonctivite avec écoulement muco-purulent accompagne ces lésions. Alimentation très riche.

Le chien reçoit quotidiennement un granulé de Phénergan. Dès le lendemain, les lésions scrotales s'assèchent et cicatrisent rapidement. Au cinquième jour, elles ont disparu. Aux paupières, l'amélioration est moins rapide, mais la chassie, les croûtes et le suintement ont presque entièrement disparu. Seule, la conjonctivite persiste.

Au neuvième jour, l'eczéma des paupières est guéri. La conjonctivite rétrocède par l'instillation de collyres au sulfate de zinc et au bleu de méthylène et d'application de pommade à l'oxyde jaune de mercure, pour disparaître complètement le quinzième jour.

Un mois plus tard, l'eczéma récidive légèrement et disparaît après quelques jours de traitement.

Observation n° XII

Chien berger, 1 an.

Hospitalisé le 3 février 1949.

Staphylo-démodécie avec plaques d'eczématisation de la dimension d'une pièce de 5 francs, à la commissure des lèvres à gauche sur la joue droite, apparaissant à la suite d'un traitement efficace à la pénicilline. On ordonne deux dragées de Phénergan par jour. Le prurit disparaît presque instantanément. Les lésions ne sont plus délabrées par le grattage, mais elles restent tout aussi suintantes. Un traitement local adjuvant sous forme de pommade à la pénicilline assèche et guérit les lésions.

Observation n° XIII

Chien loulou blanc, 10 ans.

Présenté le 11 février 1949.

Nevro-dermite dorso-lombaire, évoluant par poussées congestives espacées de plusieurs mois. L'animal reçoit une alimentation riche en viande, sucreries, gâteaux, souffre également de bronchite chronique, myocardite, insuffisance hépatique et constipation.

Au niveau de la lésion, les poils sont éclaircis, la peau est violemment congestionnée et le prurit intense. Injection quotidienne de 2 cc. de Phénergan et une dragée per os, le soir. Le prurit diminue très rapidement. Après trois jours de traitement, le peau est beaucoup moins congestionnée, le prurit presque entièrement absent. Le traitement est poursuivi par voie bucale exclusivement (une dragée le matin et le soir). Au dixième jour, le chien ne se gratte plus et la peau est redevenue normale. Mais on note de l'amblyopie avec paresse des réflexes photo-moteurs, vaso-constriction des vaisseaux du fond de l'œil.

Observation n° XIV

Chien berger, 1 an.

Hospitalisé le 8 février 1949.

Staphylo-démodécie avec larges plaques eczématisées suintant sur la peau du dos, dépilée, épaissie et

plissée et, sur les épaules où un prurit violent entame le tégument jusqu'au sang.

Administration quotidienne de Phénergan per os (deux dragées par jour). Les lésions évoluent vers la guérison en même temps que le prurit disparaît. Au troisième jour, la peau n'est plus congestionnée, les épaules se recouvrent de croûtes. Le traitement est suspendu.

Deux jours plus tard, le prurit réapparaît, les épaules portent les traces sanglantes du grattage, et les lésions du dos redeviennent suintantes. Localement application de colorant (vert-violet) et reprise du traitement antihistaminique. Dès le lendemain, les lésions sont sèches et le prurit a disparu. Par la suite, on note l'absence intégrale de démangeaisons mais les lésions eczémateuses, bien que non délabrées, n'évolueront pas vers la guérison.

Observation n° XV

Chien setter anglais, 16 mois.

Présenté le 21 février 1949.

Présente depuis quelques jours, aux lobes des oreilles et sur la face, une éruption cutanée prurigineuse sous forme de vésicules et de pustules, ressemblant à de l'impétigo. Par le grattage, les lésions saignent sans suppurer.

Sur les plaies, application de dermoseptazine après nettoyage. Phénergan : trois dragées par jour. Le prurit disparaît le jour même, mais les lésions se transforment sur le chanfrein en une masse bourgeonnante, saignante, non recouverte de croûtes, non purulente. Dans les oreilles, les pustules sont plus nombreuses et plus volumineuses.

Localement, application de colorant (vert-violet). Au sixième jour, les lésions primitives sont asséchées, mais, bien que le prurit soit complètement absent, l'affection se propage aux membres antérieurs et postérieurs.

Observation n° XVI

Chien berger, deux ans.

Présenté le 22 février 1949.

Nevro-dermite dorso-lombaire depuis deux mois. Les poils ont complètement disparu et la peau, violemment congestionnée, est le siège de vives démangeaisons Déjà traité localement sans succès.

On injecte 2 cc. de Phénergan tous les deux jours et l'on fait prendre deux dragées par jour. Localement, application de lacoderme au goudron. Consécutivement à la disparition rapide du prurit, la peau reprend peu à peu son aspect normal et les poils qui repoussent assez vite recouvrent entièrement la lésion au dixième et dernier jour du traitement.

Observation n° XVII

Chien Grœnendal, croisé, 4 ans.

Hospitalisé le 26 février 1949.

Plaques eczématiformes, suintantes, prurigineuses ; depuis un an, le chien présente de petites plaques dépilées suintantes, à l'extrémité des pattes, s'étendant progressivement à la face (lésions symétriques, ulcération des lèvres), aux coudes, aux pointes ischiales, aux jarrets. Déjà traité de multiple façon (huile sulfo-alunée, eau d'Alibour, sunoxol, bleu de méthylène, huile de foie de morue, cardiazol, prosympal, dilvasène) sans succès.

On note dans l'urine la présence de pigments biliaires et d'albumine (0 gr. 20) et dans le sang un taux élevé d'urée (0 gr. 75) et de polypeptides (43 gr. 7). Le diagnostic de néphrite chronique, compliquée de myocardite, est porté. Injections quotidiennes de sérum glucosé isotonique (100 cc.). Phénergan, deux granulés par jour.

La peau s'assèche, sauf au niveau des croûtes qui recouvrent des clapiers purulents.

Dix jours plus tard, les croûtes tombent, sauf au centre de la lésion faciale droite. La peau, toujours sèche, reste épaisse, sclérosée. Le chien ne se gratte jamais ; sa gaîté et son appétit sont normaux. Les excréments sont légèrement colorés, l'urine peu épaisse. Le traitement au Phénergan est poursuivi sous forme injectable : 2 cc. par jour.

Au quinzième jour, l'état général est considérablement amélioré (urée : 0 gr. 40 ; polypeptides : 31 mg.).

L'urine est claire, les excréments plus foncés ; le cœur ne présente plus d'arythmie. Malgré l'amélioration rapide des affections organiques dues au sérum glucosé, l'eczéma ne régresse que très lentement. Quelques poils commencent à pousser sur la peau moins épaisse, mais le derme reste saignant sous quelques croûtes qui persistent. Les injections quotidiennes de sérum glucosé sont poursuivies. Phénergan : 2 cc. par jour plus une dragée le soir. En outre, application locale de pommade à l'huile de cade et de pommade au pellidol (Bayer) à base de diacetylaminoazotoluène à 2 %, alternativement.

Au bout de trois semaines, on ne trouve plus, dans l'urine, que des traces d'albumine et de pigments biliaires. Les lésions ont meilleur aspect. Les pommades empêchent les croûtes de subsister, mais n'apportent aucune amélioration sérieuse : on poursuit l'administration de Phénergan par voie buccale (deux dragées par jour) mais au trentième jour, les lésions sont toujours dans le même état stationnaire. Pendant tout le traitement qui finalement est abandonné, l'animal n'a montré aucune intolérence digestive et ne s'est jamais gratté.

Observation n° XVIII

Chatte pie noire, 2 ans.

Hospitalisée le 7 mars 1949.

Syphiloïde depuis quinze jours aux deux membres postérieurs, à la face interne des cuisses, du jarret à l'aine. La peau, dépilée, est congestionnée et ulcérée par endroits. Eosinophilie : 12 %.

On injecte 1 cc. de Phénergan par jour. Les lésions s'assèchent rapidement en même temps que le léchage. Mais le mauvais état général de l'animal causé par les injections, son inappétence, imposent l'arrêt du traitement au bout d'une semaine, malgré les bons résultats obtenus.

Observation n° XIX

Chatte pie noire, 2 ans.

Présentée le 6 avril 1949.

Syphiloïde. Se lèche depuis quinze jours à la face

postéro-externe de la cuisse gauche, du jarret à la pointe de la fesse. En outre, la chatte est très abattue. Eosinophilie : 17 %.

On ordonne du Phénergan (une dragée par jour) pendant huit jours. L'amélioration se produit très rapidement. Après une semaine, l'animal recouvre son appétit et sa gaîté et les poils poussent, commencent à cacher la plaie qui, un mois plus tard, est absolument invisible.

Observation n° XX

Chatte pie noire, 2 ans 1/2.

Présentée le 8 avril 1949.

Eczéma suintant. Se lèche beaucoup depuis un mois au ventre et au sternum, où le poil a disparu. Déjà traitée localement sans résultat. Dès administration du Phénergan, la chatte ne se lèche plus les plaies et le poil repousse. Mais l'excitation de la bête oblige à arrêter le traitement le quatrième jour. Quelques jours plus tard, les plaies ont complètement disparu et sont recouvertes de poil.

N°	SUJET	LESION	OBSERVATIONS
I	Chatte	Pseudo-cancroïde labial	Guérison partielle, récidive rapidement.
II	Chatte	Eczéma suintant au cou	Echec.
III	Chat	Pseudo-cancroïde labial	Guérison, légère récidive un mois après.
IV	Chatte	Pseudo-cancroïde labial	Guérison durable.
V	Chienne	Eczéma interdigité	Guérison durable.
VI	Chat	Eczéma arénacé du dos	Guérison partielle, intolérance manifeste.
VII	Chien	Catarrhe auriculaire	Echec.
VIII	Chien	Eczéma suintant	Guérison durable.
IX	Chat	Eczéma de la base de la queue	Guérison durable.
X	Chat	Eczéma suintant au cou	Guérison durable.
XI	Chien	Eczéma des paupières, scrotum	Guérison, légère récidive un mois après.
XII	Chien	Plaie eczématisée	Action anti-prurigineuse seulement, amélioration.
XIII	Chien	Eczéma dorso - lombaire	Guérison.
XIV	Chien	Plaie eczématisée	Action anti-prurigineuse seulement. amélioration.
XV	Chien	Impétigo (?)	Action anti-prurigineuse uniquement, amélioration.
XVI	Chien	Eczéma dorso - lombaire.	Guérison.
XVII	Chien	Kératose-faciale symétrique.	Action anti-prurigineuse ; amélioration.
XVIII	Chatte	Syphiloïde	Guérison partielle.
XIX	Chatte	Syphiloïde	Guérison.
XX	Chatte	Eczéma suintant	Guérison, intolérance.

IV. — DEDUCTIONS

Il résulte de ces observations que le Phénergan est capable, à lui seul, de guérir certains eczémas, définitivement ou provisoirement, selon qu'ils évoluent sur un processus aigu ou chronique. Il est regrettable que des dosages de l'histamine cutanée et sanguine n'aient pu être effectués au cours du traitement de façon à montrer plus nettement encore l'efficacité du médicament.

Toutefois, nous avons rencontré des cas rebelles où le 3.277 R.P. n'a pu exercer qu'une action antiprurigineuse sans modifier la nature des lésions dont l'origine histaminique est douteuse. On pourrait considérer dans ce cas que les lésions sont d'origine inconnue alors que le prurit serait déclenché par une libération d'histamine comme dans la gale acarienne où le prurit est d'origine histaminique alors que les sécrétions du parasite sont responsables des lésions. Il semble donc que l'eczéma n'ait pas une origine exclusivement histaminique. Enfin, dans deux observations, deux échecs du traitement, le Phénergan n'a eu ni pouvoir anti-histaminique, ni action antiprurigineuse.

On peut supposer, dans ces cas, que le pouvoir antiprurigineux du Phéneran n'a pu s'exercer parce que la cause du prurit qui, selon nous, serait l'histamine, faisait défaut, ou bien comme le prétend Florio, qu'il s'agit d'une déficience du pouvoir anti-prurigineux du

médicament, ce pouvoir étant un facteur pharmacodynamique absolu.

Au reste, nous avons rarement constaté l'intolérance digestive chez le chien, même après l'administration prolongée du médicament per os, sans doute parce que ce dernier est présenté sous forme de dragée dont la substance enrobante sucrée suffit à écarter tout malaise gastrique.

Au contraire, chez le chat, le médicament administré par voie buccale ou intra-musculaire, provoque dans tous les cas des troubles digestifs variés avec amaigrissement consécutif. L'inappétence et la constipation sont peut-être dus à une parésie gastro-intestinale corrélative de l'état d'hypnose générale normalement engendré par le Phénergan. Peut-être aussi ne s'agit-il que d'une sensibilité particulière du chat vis-à-vis du produit qui déclenche chez certains une phase d'excitation inattendue et parfois inquiétante. Enfin, les troubles oculaires déclenchés parfois après quelques jours de traitement ne sont pas uniquement l'apanage du chat ; ils apparaissent aussi chez le chien mais beaucoup plus rarement (Obs. XIII).

Néanmoins, ces troubles disparaissent rapidement avec l'élimination du médicament.

V. — CONCLUSIONS

L'efficacité des A-H de synthèse n'est plus à démontrer. Leur utilisation s'est étendue à de nombreuses branches de la médecine humaine et vétérinaire, dans lesquelles, bien souvent, une étiologie incertaine ne permettait pas d'entreprendre un traitement spécifique.

Leur puissante activité thérapeutique liée à leur innocuité presque totale en font des médicaments précieux dont la science française peut s'enorgueillir de les avoir découverts et appliqués en premier.

De cette étude générale, nous conclurons par les deux points suivants :

1. Tous les eczémas ne sont pas d'origine histaminique ;

2. Le Phéneran est capable, à lui seul, de guérir l'eczéma d'origine histaminique.

Vu, le Professeur de l'Ecole Vétérinaire Rapporteur :

BRIZARD

Vu, le Directeur de l'Ecole Vétérinaire

P. PONS.

Vu, le Président de Thèse :

BRUSTIER

Vu, pour le Doyen, l'Assesseur :

BRUSTIER

Vu et permis d'imprimer,

Toulouse, le 22 juillet 1949,

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE.

Alvin D. Kaplan. — Veterinary medecine, 1949, february.

Biard (R.). — Thèse Toulouse 1945.

Eier (O.) et Rocha E. Silva. — C. R. Soc. Biol. 1938, 129, 769.

Bonvalet (M.) et Decourt (Ph.). — C. R. Soc. Biol. 1944, 138, 272.

Brizard. — Cours magistral.

Celise, Perrault et Durel. — Paris médic., 1942, 362.

Cheymol. — Exposés annuels de Bioch. médic. Masson, 1945, 264.

Darier. — Précis de Dermatologie, Masson, Paris, 1928.

Decourt. — Bulletins et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1943, nos 1, 2, 3, 4. — Presse Médic. 1942, 773. — Presse Médic. 1943, 501.

Durel. — Bulletin médical, 1944, n° 13.

Faicourt. — Thèse Alfort, 1938.

Faré. — Thèse Alfort, 1938.

Feinberg. — Americ. J. Med. Assoc., 1947, 3, 560.

Feldberg et Schliff. — I. Springer, Berlin, 1930.

Florio (R.). — Rev. Méd. Vét., 1946, 9, 380. — Revue de Patho. comparée, séance du 9 déc. 1947, 1948, n° 601, 524. — Rev. Méd. Vét., 1949, 2, 57.

Gallaire. — Thèse Toulouse, 1941.

Godfrain (J.-C.). — Rev. Méd. Vét., 1946, 3, 112.

Gougerot. — L'Eczéma, Maloine, Paris, 1937.

Guilhon — Bull. Acad. Vét. de France, 1948, 3, 116.

Halpern. — Journ. de Méd. de Lyon, 1942, 409. — Arch. Int. Pharm. et Thérapie 1947, 74, 314.

Henry et Bory. — Nouvelle pratique dermatologique. Masson, 1936. — Bull. Acad. Vét., 1937, n° 7.

Jarraud. — Thèse Alfort, 1931.

Leblois. — Document pour servir à l'éducation d'une dermatologie animale ; Vigot, 1926 — Rec. Méd. Vét. 1932, 771.

L'Hoste. — Thèse Alfort, 1941.

Maignon. — Thèse Alfort, 1932. — Rec. Méd. Vét., 1932, 12, 721.

Martin, Darraspen, Brizard et Florio. — Rev. Méd. Vét., 1941, 223.

N. D. L. R. — Cah. Méd. Vét., 1948, 27, nso 1, 2, 3.

Martin, Brizard et Florio. — Rev. Méd. Vét., 1937, 561.

Martins (J.-K.). — Analyse in What's New, 1948, n° 125, 8.

Parrot. — Presse Méd. 1942, 771. — Les manifestations de l'anaphylaxie et les substances histaminiques, Billères, 1938.

Pasteur-Vallery-Radot et B. Halpern. — Presse Méd., 1947, n° 58.

Pellerat (J.). — Revue de Path. comparée, 1948, 510.

Pellerat et Badel. — Journ. Méd. de Lyon, 1944, 203.

Perrault (M.) et Vignalou. — Revue de Patho. comparée, 1948, 544.

Popoff. — Thèse Toulouse, 1944.

Rawson. — Journal of the American Veterinary Medical Association, April 1949.

Reuse (J.). — C. R. Soc. Biol., 1946, nos 25. 1195 et1237. — Journal de Physio., 1948, 40, 1-2, 289 A. — C. R. Soc. Biol., 1948, Addendum, séance du 22 mai.

Staub (A.-M.). — Thèse doct. Sciences. Paris, 1939.

Tassel (J.). — Thèse Alfort, 1939.

Mme Ukrainczyk-Laborie, R. Laborie et Stratigeas. — Rev. Méd. Vét., 1946, 3, 112.

Waldbott (G.-L.). — J. Amer. Med. Assn., 1947, 135, 207.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 9

I. — ECZEMA ET HISTAMINE

A. Définition 11

B. Importance 12

C. Brève étude clinique générale et classification.... 13

D. Localisations 15

1. *Chez le chien* 16

2. *Chez le chat* 17

E. Etiologie et Pathogénie

1. *Théories diverses* 18

2. *Eczéma et Anaphylaxie* 20

3. *L'Histamine* 21

4. *Histamine — Anaphylaxie — Eczéma* 24

5. *Décharge histaminique* 27

6. *Histamine et lésion cutanée* 27

F. Traitement 28

1. *Traitement local* 29

2. *Traitement général spécifique* 29

3. *Traitement général non spécifique* 30

II. — PHENERGAN ET ECZEMA

A. Les anti-histaminiques de synthèse 33

B. Le Phénergan 36

1. *Indications cliniques* 37

2. *Antagonisme Phénergan - Histamine* 39

3. *Tolérance* 41

4. *Posologie* 42

5. *Mode d'action* 43

III. — ESSAIS THERAPEUTIQUES 45

IV. — DEDUCTIONS 59

V. — CONCLUSIONS 61

BIBLIOGRAPHIE 63